

DER EINFLUSS ZWEIER BENZILSÄUREESTER
AUF DAS TRANSFORMATIONSBILD
DER NEBENNIERENRINDE

VON

JÜRGEN KAUFMANN

1962

Aus dem Hygiene-Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. H. Kliewe)

DER EINFLUSS ZWEIER BENZILSÄUREESTER
AUF DAS TRANSFORMATIONSBILD
DER NEBENNIERENRINDE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

JÜRGEN KAUFMANN

aus Hirschberg/Saale



MAINZ 1962

Dekan: Professor Dr. Dr. K. Lang
Referent: Professor Dr. Dr. G. Gillissen
Korreferent: Professor Dr. H. Kliewe
Tag der mündlichen Prüfung: 1. Februar 1962



GESAMTHERSTELLUNG:

DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

MEINEN ELTERN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554408_0071

INHALT

1. Einleitung und Ziel der Arbeit
2. Das Transformationsbild im äußeren Gebiet der Zona fasciculata der Nebennierenrinde und seine Beeinflussung
3. Daten über die beiden verwendeten Benzilsäureester

EIGENE VERSUCHE

4. Material und Methoden
5. Besprechung der Ergebnisse
6. Diskussion
7. Literatur

1. Einleitung und Ziel der Arbeit

Die Bedeutung des neurovegetativen Systems für die Funktion und Morphokinese der Nebennierenrinde ist bekannt. So ist es möglich, bei Meer-schweinchen unter sonst normalen Bedingungen mit Prostigmin eine primär regressive Transformation auszulösen, die bei Weiterführung der Behandlung in eine progressive, als Gegenregulation aufzufassende Transformation umschlägt. Umgekehrt ist das Verhältnis bei Verwendung von Ephetonin (GILLISSEN).

Es konnte gezeigt werden, daß die Veränderungen des Transformationsbildes übereinstimmen mit Änderungen der Funktion. Auf dieser Basis wurden bereits verschiedene Substanzen, die vornehmlich als Sedativa oder als Spasmolytika Anwendung finden, untersucht.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es festzustellen, ob ein Benzilsäureester des Dimethylaminoisopropanols (K 101) und der Diphenyläthoxyessigsäureester des Dimethylaminoisopropanols (K 102) einen Einfluß auf das Transformationsbild im äußeren Fasciculatagebiet der Nebennierenrinde (NNR) ausüben.

Diese Fragestellung lag insofern nahe, als beide Substanzen einen ausgesprochen anticholinergischen Charakter besitzen.

2. Das Transformationsbild der Nebennierenrinde und seine Beeinflussung

Irgendwelche Reize, die den Organismus treffen, wirken als Stressoren und lösen unspezifische Reaktionen aus, die man nach SELYE unter dem Begriff einer Stresssituation zusammenfaßt. Diese Erscheinungen fallen unter den von SELYE inaugurierten Begriff des allgemeinen Adaptationssyndroms. Das über den Hypothalamus gesteuerte System Hypophyse/Nebennierenrinde nimmt bei allen derartigen Anpassungsvorgängen eine zentrale Stellung ein. Während die übrigen Organe, beispielsweise der thymolymphatische Apparat, unter Stressbedingungen Involutionerscheinungen zeigen, kommt es in der NNR zu einer Zunahme an Gewebe. Gleichzeitig läuft eine Vielzahl von Reaktionen ab. Wesentlichen Anteil an diesen Vorgängen hat die Zona fasciculata, in deren Bereich die nachstehenden Messungen ausgeführt wurden.

Schon im normalen histologischen Bild zeichnen sich die Zellstränge der Z.fasciculata durch große Zellen aus, die von außen nach innen etwas klei-

ner werden. Unter gewöhnlichen Bedingungen bildet die *Z. fasciculata* zusammen mit der *Z. reticularis* eine ständig tätige Arbeitsschicht, die den normalen sekretorischen Anforderungen Genüge leistet. Die äußeren Rindenschichten dienen dagegen mehr als Reserveschichten, die im Belastungsfall sofort die Ausgangssubstanzen für die Hormonbildung zu liefern haben. Auf diese Weise erklärt sich auch, warum Abnutzungserscheinungen unter den Zellen der inneren Rindenschichten häufiger zu beobachten sind als in den äußeren Schichten (LIEBEGOTT). Die äußere Fasciculataschicht zeigt nach der Behandlung mit fettlösenden Mitteln eine schwammartige Struktur. GUIEYSSE (zit. COHRS, JAFFÉ, MEESEN) hat sie deswegen auch als *Z. spongiosa*, ihre Zellen als Spongiozyten bezeichnet. Die NNR weist neben einer Reihe von Vitaminen, Enzymen, Pigmenten vor allem einen starken Gehalt an fettartigen Substanzen auf. Dabei handelt es sich vornehmlich um Triglyzeride sowie das Cholesterin mit seinen Estern (COHRS, JAFFÉ, MEESEN). Im Fasciculatabereich sind die Lipide in größeren, in den beiden benachbarten Schichten in kleineren Tropfen abgelagert. Diese Lipide gelten als Muttersubstanzen für die Rindenhormone.

Isotopenversuche mit dem durch ^{14}C markierten Cholesterin bzw. Acetat haben diese Annahme erhärtet. Das ^{14}C tauchte in den Rindenhormonen und in dem von der NNR aus dem Acetat synthetisierten Cholesterin wieder auf (ZAFFARONI, SRERE, HECHTER).

Der Gehalt an Ascorbinsäure geht dem Lipoidgehalt parallel. Die stärksten Ascorbinsäurekonzentrationen wurden im äußeren Fasciculatabereich, aber auch in der *Z. reticularis* festgestellt.

Bei Belastung des Organismus, die zur Auslösung einer Alarmreaktion als der ersten Phase des Anpassungssyndroms von SELYE führt, wird zunächst der Hypophysenvorderlappen (HVL) zu vermehrter Bildung und Ausschüttung von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) angeregt. Ein erhöhter ACTH-Spiegel im Blut wiederum wirkt stimulierend auf die NNR. Es kommt je nach dem Umfang der ACTH-Ausschüttung zu einer vermehrten Beanspruchung der NNR. Im Verlaufe der Mehrbeanspruchung sinkt dort der Lipoidgehalt ab, denn die verstärkte Synthese der Rindenhormone erfordert auch eine vermehrte Bereitstellung der Ausgangssubstanzen. Besonders eindrucksvoll ist das Absinken des Cholesteringehalts. In den Zellsträngen des äußeren Fasciculatagebietes bilden sich - vor allem bei anhaltender, intensiver Belastung - nicht selten Hohlräume, die mit Fettröpfchen, Epithelresten oder fettfreien Vakuolen angefüllt sind. Diese drüsenähnliche Hohlraumbildung erklärt sich aus der holokrinen Sekretionsweise der NNR und ist Ausdruck einer akut gesteigerten Hor-

monabgabe bei erhöhtem Bedarf (LIEBEGOTT, VELICAN, SELYE-STONE, EHRENBRANDT, SCHABERG, FRENKEL).

Im Cytoplasma selbst treten ebenfalls als Zeichen einer verstärkten Hormonausschüttung fettfreie Vakuolen auf. Ascorbinsäure ist für die Hormonsynthese als Katalysator erforderlich (STAUDINGER). Dementsprechend verringern sich ihre Bestände in der NNR gemeinsam mit dem Lipoidgehalt. Gleichzeitig ist eine Zunahme an Ribonucleinsäure (RNS), Phospholipoiden und Phosphatase zu verzeichnen (BRACHET, SYMINGTON, DAVIDSON), was ebenfalls mit einer erhöhten Zellfunktion in Einklang zu bringen ist. Nach EHRENBRANDT sprechen auch die engen Kontakte zu den intrafasciculären Kapillaren für eine gesteigerte Inkretabgabe.

Neben diesen histo- bzw. cytochemischen Reaktionen spielen sich unter dem Einfluß von ACTH, dessen Ausschüttung durch die Höhe des Rindenhormonspiegels im Blut gesteuert wird, auch morphokinetische Anpassungsvorgänge in der NNR ab.

Dabei verbreitert sich die Z.fasciculata. Zellen der Z.glomerulosa nehmen eine fasciculataähnliche Form an (TONUTTI). Es ist bekannt, daß bei Bedarf der Zellnachschub immer von den äußeren, kapselwärts liegenden Schichten geliefert wird. Vom Zellkern her erfolgt laufend der Ersatz der für die Hormonbildung verbrauchten Eiweißkörper. Diese Substanzen werden durch elektronenoptisch sichtbare Poren in der Kernmembran (MÜHLTHALER) über den Nukleolus in das Cytoplasma geschleust (DITTUS, SCHILLER). Nukleolus und Zellkern vergrößern sich. So kann die Größe des Zellkerns als ein wichtiger Indikator zur Darstellung des Funktionszustandes der Zelle angesehen werden (BOGUTH, LANGENDORFF, TONUTTI). Die Zunahme der Zellkernvolumina im äußeren Fasciculatagebiet der NNR mit den genannten strukturellen Veränderungen bezeichnet man mit BOGUTH, LANGENDORFF und TONUTTI als progressive Transformation. Die Zellkernvergrößerung läßt sich dabei deutlich machen durch eine sog. Rechtsverschiebung der Verteilungskurve der einzelnen Kerngrößen gegen die Norm. Bei entsprechender Einwirkungsdauer des ACTH kommt es zur Hyperplasie der NNR, das Organ als Ganzes nimmt an Gewicht zu. Die Hyperplasie des Rindengewebes beruht nicht allein auf der Volumenzunahme der Zellen oder der Transformierung von Zellen der Z.glomerulosa in fasciculataähnliche Zellelemente. Mitosen, die vorwiegend in der äußeren Z.fasciculata und der Z.glomerulosa anzutreffen sind, deuten darauf hin, daß neben der Substanzzunahme der Zellen auch eine Zunahme der Zellzahl in der Hyperplasie zum Ausdruck kommt.

Bei der regressiven Transformation liegen im wesentlichen die umgekehrten Verhältnisse vor. Es kommt zu einer Verschmälerung des Fasciculatagebietes, zur Zellverkleinerung und Abnahme der Zellkernvolumina. Die Verteilungskurven der Kernvolumina sind hier mit Kurvenfläche und Kurvengipfel nach links verschoben und zeigen bei erhöhtem Gipfelmaximum eine verschmälerte Basis (BOGUTH, LANGENDORFF und TONUTTI). Unter Atrophie und Gewichtsabnahme vermindert sich auch - besonders auffällig im äußeren Bereich der *Z. fasciculata* und in der *Z. glomerulosa* - die Zahl der Mitosen. *Z. fasciculata* und *Z. reticularis* verlieren ihre Fettsubstanzen und die Ascorbinsäure.

Trotz dieser ausgeprägten Involutionvorgänge kann aber angenommen werden, daß der NNR noch eine geringe Funktionstüchtigkeit verbleibt, denn die Mitochondrien nehmen zwar ab, verschwinden aber nicht völlig (LEVER).

Eine Reihe von Autoren hat diese Erscheinungen, die alle bei Ausfall des ACTH auftreten, wie das beispielsweise beim hypophysektomierten Tier der Fall ist, beschrieben (SMITH, ALLEN, SELYE, TONUTTI). Eine nach einer Hypophysektomie aufgetretene regressive Transformation läßt sich verständlicherweise durch Alarmreize nicht mehr in eine progressive Form überführen (TONUTTI: Applikation von Penicillin und Diphtherie-Toxin). Während beim nicht-hypophysektomierten Tier auf diese Alarmreize hin mit steigender Belastung eine zunehmende Zellkernvergrößerung auftritt, verbleibt die NNR beim hypophysektomierten Tier auf der Stufe verminderter Leistungsfähigkeit. Eine progressive Transformation läßt sich in diesem Falle nur durch ACTH-Gaben erzielen.

Zum Zustand der Atrophie der NNR mit allen erwähnten histologischen und histochemischen Kriterien kann es auch sekundär im Verlauf der 3. Phase des Selye'schen Anpassungssyndroms, der Erschöpfung, kommen. Die resultierende NNR-Insuffizienz kann Folge schwerer Allgemeinerkrankungen (dekompensierte Vitien) oder einer außerordentlichen Reizstärke, die den Ablauf des Anpassungsmechanismus gar nicht mehr zuläßt, sein. Sie kann auch entstehen, wenn sich ein Reiz langsam, unter Umgehung der Alarmreaktion, einschleicht oder wenn der Rindenhormonspiegel im Blut durch endogene (vermehrte Bildung) oder exogene Faktoren (Zufuhr von Gluco- oder Mineralocorticoiden von-außen) über der Norm gehalten wird.

Im Normalorganismus, bei dem die ACTH-Ausschüttung nicht unterbunden und die NNR funktionstüchtig ist, kommt es unter der Einwirkung von Alarmreizen zu einer Rechtsverschiebung der Verteilungskurven als Ausdruck einer

echten, allgemeinen Kernvolumenzunahme. Das Ausmaß dieser Rechtsverschiebung läßt sogar Schlüsse auf Dauer und Stärke der Reizwirkung zu. Anders sind die Verhältnisse bei unterbundener ACTH-Ausschüttung. Hier beharrt die Verteilungskurve in der Linksverschiebung (BOGUTH, LANGENDORFF, TONUTTI).

Ein Ausbleiben der Rechtsverschiebung eines Kurvenbildes unter Einflüssen, die normalerweise längst zur Auslösung der Alarmreaktion geführt hätten, läßt auf eine verminderte Resistenzlage des Organismus schließen. Wenn auch eine gewisse Basalsekretion im Zustand der Atrophie noch erhalten bleibt (COHRS, JAFFÉ, MEESEN), so bedeutet ein Beharren des Kurvenbildes in der Linksverschiebung doch das Unvermögen des Rindenorgans, sich der erhöhten Beanspruchung morphologisch und funktionell anzupassen.

Bei schweren bakteriellen Infektionen werden in der NNR häufig Nekrosen und Blutungen beobachtet.

TONUTTI hat festgestellt, daß Diphtherie-Toxin im Organismus zunächst als unspezifischer Alarmreiz wirkt, der ebenso wie andere unspezifische Noxen zunächst den Anpassungsmechanismus mit dem Bild der progressiven Transformation in der NNR in Gang setzt. Dieser Vorgang schlägt aber bei mehrfach letaler Dosis in das pathologische Geschehen einer hämorrhagischen Nekrose der NNR um. Bei den Versuchstieren (Meerschweinchen), bei denen die Ausschüttung von ACTH durch Hypophysektomie unterbunden war, unterblieb unter Einfluß der Alarmreize nicht nur die progressive Transformation, sondern auch die hämorrhagische Nekrose. Dabei sei aber betont, daß nach Hypophysektomie zwar die für einen Diphtherietoxinschaden charakteristischen hämorrhagischen Nebennierennekrosen ausbleiben, daß die Tiere jedoch ebenso schnell an dem Toxin eingehen wie die nichtoperierten Tiere.

Obwohl bei Ausbleiben der morphokinetischen Veränderungen auch die Ansprechbarkeit des NNR-Gewebes auf destruiierende Einflüsse des Diphtherie-Toxins erloschen ist, können diese Veränderungen nicht als direkte Ursachen der hämorrhagischen Nekrose unter Diphtherietoxinwirkung in der NNR angesehen werden (TONUTTI). Dennoch halten BOGUTH, LANGENDORFF und TONUTTI die morphokinetischen Veränderungen für eine gewisse Bedingung für das Eintreten dieses pathologischen Ereignisses. Ihrer Meinung nach befindet sich das NNR-Gewebe zum Zeitpunkt der morphokinetischen Anpassung in einem besonders empfindlichen Zustand. Andere Autoren weisen in diesem Zusammenhang noch auf kollapsbedingte Zirkulationsstörungen in der NNR hin sowie auf toxische Schädigung der Kapillarmembranen im Bereich der NNR.

Ergänzend sei erwähnt, daß man nach dem Tierversuch die NNR in ein inneres und ein äußeres Transformationsfeld gliedert. Dem inneren Teil rechnet man die *Z. reticularis* und den inneren Fasciculatabereich zu, dem äußeren die *Z. glomerulosa* mit dem äußeren Fasciculatabereich.

COHRS, JAFFÉ, und MEESEN führen Einwände gegen die von TONUTTI aus dem Tierexperiment gezogenen Schlußfolgerungen, welche die in einem äußeren und einem inneren Transformationsfeld synchron ablaufenden Vorgänge der regressiven bzw. progressiven Transformation betreffen, an. Dabei wird auch auf die Untersuchungen von EHRENBANDT über die Morphokinese der NNR bei experimenteller Hyperthyreose verwiesen. Derartige allgemeine Einwände gehen aber aus der genannten Arbeit von EHRENBANDT nicht hervor. Die Meinungsverschiedenheiten betreffen lediglich einzelne Mechanismen der ACTH-Ausschüttung unter Thyroxin- bzw. Thyreotropinbelastung. EHRENBANDT führt an, daß TONUTTI Versuche an thyreoektomierten Tieren, bei denen sich nach Thyroxingaben progressive, nach Thyreotropingaben aber regressive Transformation zeigte, in der Weise deutete, daß er im Falle der thyroxinbedingten progressiven Transformation eine vermehrte, im Falle der thyreotropinbedingten regressiven Transformation eine verminderte corticotrope Partialfunktion der Hypophyse nach Art einer Sekretumstellung annahm.

EHRENBANDT schließt sich dieser Darstellung nicht an unter Hinweis auf die Hilflosigkeit, mit der der Organismus nach der Theorie TONUTTI's damit praktisch jeder endogenen Thyreotropinvermehrung ausgesetzt wäre. Als Ursache für die unterschiedliche Reaktion ("Phasenwechsel") der Hypophyse dürften seiner Meinung nach gegenregulatorische, über eine NNR-Stimulierung in Gang gesetzte Prozesse, und nicht die Thyreotropinvermehrung, angesehen werden. EHRENBANDT nimmt weiter eine Regeneration der NNR-Zellen aus einer "kapsulären Reservezone" (BACHMANN) an und teilt damit nicht TONUTTI's ablehnende Haltung gegenüber dieser Zellersatztheorie. In seinen Untersuchungen stellt er aber klar fest, daß NNR-Veränderungen synchron des rhythmischen Funktionswechsels der Schilddrüse verlaufen. Bei vermehrter Thyroxinausschwemmung fand er das Bild der progressiven Transformation, bei verminderter Thyroxinausschwemmung das Bild der regressiven Transformation.

Nicht unwesentlich erscheint auch der Hinweis, daß die morphologischen Veränderungen der Zellkerne im äußeren Fasciculatagebiet der NNR Ausdruck der Funktion sind (GILLISSEN und MERSCHKÖTTER).

Ferner kann man medikamentös mit Substanzen, die das Vegetativum beein-

flussen, beliebig eine progressive oder eine regressive Transformation erzielen (GILLISSEN). Sympathicomimetica oder schlechthin Stoffe, die ein Überwiegen des sympathischen Systems bewirken, lösen primär eine progressive und bei protrahierter Applikation eine im Sinne einer Gegenregulation aufzufassende regressive Transformation aus.

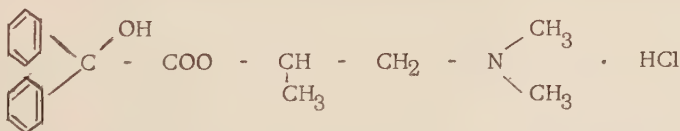
Genau gegenteilig verlaufen die morphokinetischen Reaktionen in der NNR bei einem Überwiegen des parasympathischen Systems.

Alle gegenregulatorischen Reaktionen, also sowohl die gegenregulatorisch progressive als auch die gegenregulatorisch regressive Transformation, sind in ihrem Ausmaß sehr viel ausgeprägter als die primär eintretenden Reaktionen.

3. Daten über die beiden verwendeten Benzilsäureester

Bei den beiden Testsubstanzen handelt es sich um den Benzilsäureester des Dimethylaminoisopropanols (K 101) und den Diphenyläthoxyessigsäureester des Dimethylaminoisopropanols (K 102). Die pharmakologischen Untersuchungen ergaben nach den Beobachtungen von MALORNY und HAUSCHILD folgende Daten:

I. Die Testsubstanz K 101 ist ihrer chemischen Konstitution nach ein α,α -Diphenyl- α -oxyessigsäure-(β -dimethylaminoisopropanol)-ester-hydrochlorid:



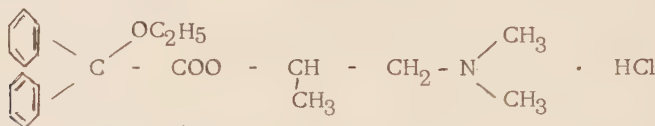
Bei intraperitonealer Applikation der gut wasserlöslichen Substanzen und einem Injektionsvolumen von 0,1 ml pro 10 g Körpergewicht ergab sich für K 101 eine LD_{50} von 145 mg pro kg Körpergewicht (119 - 177 mg/kg). Die Berechnung der LD_{50} (akute Toxizität) erfolgte nach LITCHFIELD und WILCOXON. Sie bezieht sich auf weiße Mäuse gleichen Stammes. Der spasmolytische Effekt der Substanz wurde am überlebenden isolierten Meerschweinchendarm in der Versuchsanordnung nach R. MAGNUS geprüft. Bei einer Krampfauslösung durch 10^{-7} g Acetylcholinchlorid wurde eine 50%ige Hemmung der Darmkontraktion (ED_{50}) durch $5,0 \cdot 10^{-10}$ g K 101 erzielt. Dabei wirkte K 101 52000 mal stärker als Papaverin und 0,64 mal so stark wie Atropinsulfat. Bei der Verwendung von 10^{-7} g Histamindihydrochlorid zur

Krampfauslösung erreichte man eine 50%ige Hemmung der Darmkontraktion durch $1,3 \cdot 10^{-6}$ g K 101. Dieses wirkte damit etwa 10 mal stärker als Papaverin.

Bei einer Krampfauslösung durch $2 \cdot 10^{-4}$ g Bariumchlorid wurde eine 50%ige Hemmung der Darmkontraktion durch $3,1 \cdot 10^{-5}$ g K 101 erhalten. Die Wirkung war hier 0,3 mal so stark wie bei Papaverin.

Diese Versuchsergebnisse zeigen die gute spasmolytische Wirksamkeit von K 101 gegenüber krampfauslösenden Substanzen mit neurotroper, histamin- und muskulotroper Wirkung. Besonders deutlich ist die anticholinergische Wirksamkeit. K 101 erreicht hinsichtlich der Wirkungsstärke etwa die des Atropins, ist diesem aber in der Wirkungsdauer deutlich unterlegen. Gegen Histamin ist K 101 mehr als 10 mal so wirksam wie Papaverin.

II. Bei der Testsubstanz K 102 handelt es sich der chemischen Konstitution nach um ein α,α -Diphenyl- α -äthoxyessigsäure-(β -dimethylaminoisopropyl)-ester-hydrochlorid.



Unter den gleichen Bedingungen wie bei K 101 wurde für K 102 die LD_{50} von 190 mg pro kg Körpergewicht (143 - 253 mg/kg) ermittelt. Die spasmolytischen Fähigkeiten des K 102 wurden gleichfalls unter denselben Bedingungen wie bei K 101 geprüft. Gegen Acetylcholin ist K 102 180 mal, gegen Histamin 5 mal und gegen Bariumchlorid 4 mal stärker wirksam als Papaverin.

K 101 und K 102 erweisen sich pharmakologisch betrachtet dem Papaverin hinsichtlich der spasmolytischen Fähigkeiten deutlich überlegen. Die Allgemeintoxizität beider Substanzen ist geringer als die des Papaverins, dessen LD_{50} intraperitoneal bei weißen Mäusen bei 81 mg pro kg Körpergewicht liegt.

Bei der Prüfung der analgetischen Wirksamkeit mittels der sog. Schwanzkneifreflexe und der Brennstrahlmethode bei Ratten unter intraperitonealer Applikation in steigender Dosis, zeigt K 101 nur minimale Effekte. K 102 erreichte in etwa doppelter Dosis die analgetische Wirksamkeit von 1-Methyl-4-phenylpiperidin-4-carbonsäureäthylester (Dolantin/Hoechst). Dagegen lag die Verträglichkeit von K 102 um etwa 25% höher als beim Dolantin. Unter Berücksichtigung

sichtigung des Fehlens der Suchtgefahr wird der mit K 102 erzielte analgetische Effekt für hoch angesehen. Auch psychische Effekte von verschiedenen Benzilsäure-Diäthylaminestern sind beschrieben. Es lassen sich gute klinische Resultate bei Angst- und Spannungszuständen, Depressionen sowie bei gestörtem oder übererregtem Vegetativum durch Einflußnahme auf Zentren des Zwischenhirns erzielen.

EIGENE VERSUCHE

4. Material und Methoden

Als Testsubstanzen lagen vor K 101 und K 102 in Pulverform, darüber hinaus "Charge I" und "Charge II" in Salbenform.

Die beiden Salbenproben enthielten K 101 bzw. 102. Die Salbengrundlage war nicht bekannt.

Als Versuchstiere dienten männliche Meerschweinchen mit einem mittleren Gewicht von 240 g (Extremwerte: 225-257 g). Aus folgenden Gründen kamen männliche Tiere zur Verwendung: Es gibt histologische Unterschiede im Aufbau der NNR in Abhängigkeit vom Geschlecht. Bei weiblichen Tieren ist in der Regel die NNR breiter. Darauf wird u. a. das höhere Gesamtgewicht des Organs bei weiblichen Tieren zurückgeführt. Darüber hinaus sind bei weiblichen Tieren zyklusbedingte Schwankungen in der Rindenbreite zu beobachten.

Zur histologischen Untersuchung des Transformationsbildes der NNR wurde stets die linke Nebenniere benutzt. Die einheitliche Wahl der rechten oder linken Nebenniere ist bei solchen Versuchen zu beachten, da beim Meerschweinchen wie auch bei anderen Labortieren die linke Nebenniere schwerer ist als die rechte (COHRS, JAFFÉ, MEESEN). Alle Versuche wurden in einem kurzen Zeitraum von 4 Wochen durchgeführt. Die Beachtung eines möglichst engen Zeitraumes für die Versuchsreihen ist aus Gründen der Vergleichsmöglichkeit wichtig, da CREUTZFELD und Mitarb. jahreszeitlich bedingte Schwankungen der Zellkernvolumina der *Z. fasciculata* festgestellt hatten. Ein Volumenmaximum wurde im Juli, ein Minimum im Februar beobachtet. Im Oktober lag die Größe der Zellkernvolumina zwischen diesen Extremen.

Die einmal hergestellten histologischen Präparate veränderten sich nicht mehr und waren deswegen unabhängig von diesem Zeitfaktor.

Die Tiere wurden in Vierergruppen (beim Salbenversuch in Dreiergruppen) zusammengefaßt. Vor Versuchsbeginn wurden die Tiere, schon in Gruppen getrennt, zur besseren Anpassung unter gleichen Bedingungen wie während der Versuchsserien in großen Steingtöpfen gehalten. Die Tiere erhielten zweimal täglich Grünfutter. Die Raumtemperatur lag ständig zwischen 17,5° und 20° C. Die Eingewöhnungszeit war auf 2 Tage bemessen.

K 101 und K 102 erhielten die Tiere in wässriger Lösung appliziert. Von einer Injektion und damit einer sichereren Dosierung wurde Abstand genommen, da hierdurch sehr viel leichter eine Verfälschung des Resultats durch eine Stress-Wirkung zustandekommen konnte. Andererseits bereitet speziell beim Meerschweinchen das Anlegen einer Magensonde erfahrungsgemäß erhebliche Schwierigkeiten. Es wurde deswegen so vorgegangen, daß den Tieren die Testlösung in dem gewünschten Volumen langsam unter Vermeidung von Verlusten oral eingegeben wurde. Man konnte annehmen, daß bei einem solchen Vorgehen die Tiere der noch geringsten Belastung ausgesetzt waren.

Vorversuche mit anderen Tieren zeigten, daß die bitter schmeckenden Testlösungen von den Tieren besser genommen wurden, wenn die Substanzen in einer 4%igen Zuckerlösung verabreicht wurden. Ferner erwies sich als günstigstes Volumen 1 ml pro Tier und pro Dosis. Während der Eingewöhnungszeit von 2 Tagen wurden die Tiere an diese Art der Flüssigkeitsaufnahme gewöhnt. Benutzt wurde dabei eine 4%ige Zuckerlösung ohne Wirkstoffzusatz.

Die Versuche wurden durchweg in Doppelserien angelegt, wobei die eine Serie immer kurzfristig, die andere Serie immer 4 Tage lang mit der Testlösung behandelt wurde. Diese Maßnahmen scheinen im Hinblick auf Regulations- und Gegenregulationsmechanismen wichtig.

Beim Kurzzeit-Versuch erhielten die Tiere im Anschluß an die Eingewöhnungszeit am Morgen, noch vor der Fütterung, einmal die Testlösung verabreicht.

Die Substanzen waren gut wasserlöslich. Die Einzeldosis betrug in jedem Fall 20 mg pro kg Körpergewicht. Bei einem Durchschnittsgewicht von 240 g betrug somit die Einzeldosis pro Tier 4,8 mg Substanz, gelöst in 1 ml einer 4%igen Zuckerlösung.

Die Kontrolltiere erhielten zur gleichen Zeit und unter den gleichen Bedingungen 1 ml 4%ige Zuckerlösung ohne die Testsubstanzen. Am Morgen nach der Behandlung, also nach 24 Stunden, wurden die Tiere durch Kopfschlag getötet und nach Ausbluten die Nebennieren entfernt.

In der Langzeit-Serie erhielten die Tiere 4 Tage lang zweimal täglich um 8.30 und 17.30 Uhr vor der üblichen Fütterung je 1 ml Testlösung bzw. Kontrollösung verabreicht.

Die histologische Aufbereitung erfolgte in der nachstehend beschriebenen Anordnung. Dabei wurde streng auf die zeitliche Einhaltung der einzelnen Stadien geachtet.

Die dabei verwendete Bouin'sche Lösung setzt sich aus 30 ml gesättigter Pikrinsäure, 10 ml Formalin (10%ig) und 2 ml Eisessig zusammen. Fixierung nach Bouin:

6 Stunden in Bouin'scher Lösung	
3 Stunden in Alkohol 80%	I
14 Stunden in Alkohol 80%	II
5 Stunden in Alkohol 96%	I
5 Stunden in Alkohol 96%	II
14 Stunden in Alkohol 100%	I
2 Stunden in Alkohol 100%	II
4 Stunden in Methylbenzoat	I
3 Stunden in Methylbenzoat	II
15 Stunden in Methylbenzoat	III
1 Stunde in Benzol (Wechsel alle 20 Minuten)	
Einbettung in Paraffin	
Färbung mit Hämatoxylin-Eosin	

Für den Salbenversuch wurde am Nachmittag vor Versuchsbeginn bei jedem Tier links neben der Wirbelsäule etwa in Höhe des Nierenlagers ein Stück Fell ausrasiert. Am Versuchstag wurden vormittags und nachmittags je einmal 150 mg Salbe bzw. Kontrollsubstanz 3 Minuten lang eingerieben. Zur Kontrolle diente weiße Vaseline. Die Aufarbeitung erfolgte am Vormittag des nächsten Tages, d.h. 24 Stunden nach der ersten Behandlung.

Von jedem Präparat wurden mehrere Schnitte angelegt. Um eine subjektive Beeinflussung bei der Messung der Zellkerndurchmesser auszuschalten, wurde jedes Präparat mit einer Deckbezeichnung versehen.

Die Messungen wurden durchgeführt an Zellkernen in einem ziemlich eng begrenzten Bereich des äußeren Gebits der Z.fasciculata. Die Mehrzahl der Kerne war annähernd rund, jedoch fanden sich auch Veränderungen in Gestalt von Deformierungen, Pyknose mit Hyperchromatose.

Kerne, die erheblich von der runden Form abwichen, wurden vernachlässigt,

um einen Fehler in der Berechnung des Zellkernvolumens auf Grund des gemessenen Kerndurchmessers zu reduzieren.

Die Messungen wurden mit Hilfe eines Okularmikrometers (LEITZ) in Verbindung mit einem Schraubennonius durchgeführt. Letzterer war gekoppelt mit einem über eine Mikrometerschraube beweglichen Meßfaden. Die Differenz aus den beiden Meßfadenstellungen entsprach dem jeweiligen Kerndurchmesser.

Jeder Messung ging eine Eichung mit Hilfe eines Objektmikrometers voran, dessen Eichskala in Einheiten von jeweils $1/100$ mm geteilt war. Der ausziehbare Tubus wurde so eingestellt, daß 10 Teilstriche des Okularmikrometers mit 4 Teilstrichen des Objektmikrometers genau zur Deckung kamen. Dann entsprach also der Abstand von Teilstrich zu Teilstrich im Okularmikrometer der Strecke von 0,004 mm. Das Schraubenmikrometerokular besaß eine zehnfache periplanatische Optik mit einer 1,25fachen Vergrößerung in der eigentlichen Meßeinrichtung. Die Gesamtvergrößerung war 1250 fach. Zur Verwendung kam eine homogene Ölimmersion $100 : 1$, $n_A = 1,30$.

Aus den pro Tier ermittelten 200 Einzelwerten wurde in jedem der 33 Fälle das Gesamtvolumen der 200 Kerne gebildet. Alle in einem zusammengehörigen Kollektiv ermittelten Einzelvolumina wurden in bestimmte, stets gleichgroße Volumenbereiche eingeordnet. Es erwies sich als günstig, zunächst die Kernvolumina eines Präparates, dann die einer ganzen Versuchsgruppe in Klassen zu je $30 \mu^3$ zusammenzufassen, beispielsweise diejenigen mit einem Volumen zwischen 60 und $90 \mu^3$, 91 und $120 \mu^3$ usw. In dieser Einteilung zeigten probeweise angefertigte Verteilungskurven für einzelne Präparate einen homogenen Verlauf. Die zahlenmäßigen Anteile aller Kerne einer Gruppe von Versuchstieren (800 bzw. 600 Kerne bei Tiergruppen von 4 bzw. 3 Tieren) an den einzelnen Volumenbereichen wurden prozentual ermittelt.

Mit diesen Prozentsätzen auf der Ordinate und den Kernvolumenklassen auf der Abszisse wurden die Verteilungskurven aufgestellt.

Der Vergleich der mittleren Summenvolumina von 200 Kernen pro Tier ist einerseits möglich durch einen üblich statistischen Mittelwertsvergleich. Andererseits kann man auch nach dem Verfahren von BOGUTH, LANGENDORFF und TONUTTI vorgehen, die jeden Versuchswert dann als statistisch signifikant betrachteten, wenn er die $\pm$ -Grenzen der dreifachen Streuung (σ) der Kontrollgruppe über- oder unterschritt. In jedem Fall muß aber bei einer nicht zufallsbedingten Kernvolumenvergrößerung, einer progressiven Transformation, nicht nur der Mittelwert größer sein als beim Vergleich, sondern die Vertei-

lungskurve muß mit ihrer ganzen Kurvenfläche gegenüber der Kontrolle eine Rechtsverschiebung zeigen. Bei einer signifikanten Verkleinerung muß dementsprechend eine Linksverschiebung beobachtet werden können.

Da in den nachstehend beschriebenen Versuchen für jedes Kollektiv mehrere Tiere benutzt und bei jedem Tier 200 Kerne gemessen wurden, ist der statistische Vergleich mit Student's t-Test unter Angabe des Wahrscheinlichkeitsgrades für die Zufallsbedingtheit der festgestellten Mittelwertsdifferenzen berechnet worden.

5. Besprechung der Ergebnisse

Die bei allen Versuchs- und Kontrolltieren ermittelten Summenvolumina von 200 Zellkernen aus dem äußeren Fasciculatagebiet der Nebennierenrinde sind unter Angabe der Standard-Abweichung (s.d.) in Tab. 1 wiedergegeben.

Tab. 1: Summenvolumina in μ^3 der Zellkerne im äußeren Fasciculatagebiet der Nebennierenrinde und Standard-Abweichungen

a) Kurzzeit-Versuch

Kontrolle		K 101		K 102	
Tier Nr.	Summen-Volumen	Tier Nr.	Summen-Volumen	Tier Nr.	Summen-Volumen
37	31306	41	34386	45	39301
38	33877	42	34050	46	41458
39	31639	43	33627	47	40613
40	<u>32286</u>	44	<u>34247</u>	48	<u>40649</u>
Summe	129108	Summe	136310	Summe	162021
$\bar{x}$	= 32277	$\bar{x}$	= 34078	$\bar{x}$	= 40505
s.d.	= <u>+</u> 1142	s.d.	= <u>+</u> 329	s.d.	= <u>+</u> 681
s.d. %	= <u>+</u> 3,5%	s.d. %	= <u>+</u> 0,97%	s.d. %	= <u>+</u> 1,68%

b) Langzeit-Versuch

Kontrolle		K 101		K 102	
Tier Nr.	Summen- Volumen	Tier Nr.	Summen- Volumen	Tier Nr.	Summen- Volumen
25	33492	29	36768	33	39581
26	30813	30	38963	34	38308
27	34689	31	39207	35	40126
28	<u>31472</u>	32	<u>36523</u>	36	<u>40058</u>
Summe	130472	Summe	151461	Summe	158073
$\bar{x}$	= 32616	$\bar{x}$	= 37865	$\bar{x}$	= 39518
s.d.	= <u>+</u> 1792	s.d.	= <u>+</u> 1415	s.d.	= <u>+</u> 842
s.d. %	= <u>+</u> 5,49%	s.d. %	= <u>+</u> 3,78%	s.d. %	= <u>+</u> 2,13%

c) Salben-Versuch

Kontrolle		K 101		K 102	
Tier Nr.	Summen- Volumen	Tier Nr.	Summen- Volumen	Tier Nr.	Summen- Volumen
67	46495	64	40943	70	44371
65	43311	68	45588	71	38570
66	<u>47794</u>	69	<u>44360</u>	72	<u>43766</u>
Summe	137600	Summe	130891	Summe	126707
$\bar{x}$	= 45867	$\bar{x}$	= 43630	$\bar{x}$	= 42236
s.d.	= <u>+</u> 2307	s.d.	= <u>+</u> 2407	s.d.	= <u>+</u> 3189
s.d. %	= <u>+</u> 5,03%	s.d. %	= <u>+</u> 5,52%	s.d. %	= <u>+</u> 7,55%

Abb. 1

Mittleres Summenvolumen
von 200 Kernen pro Tier
mit Streuung

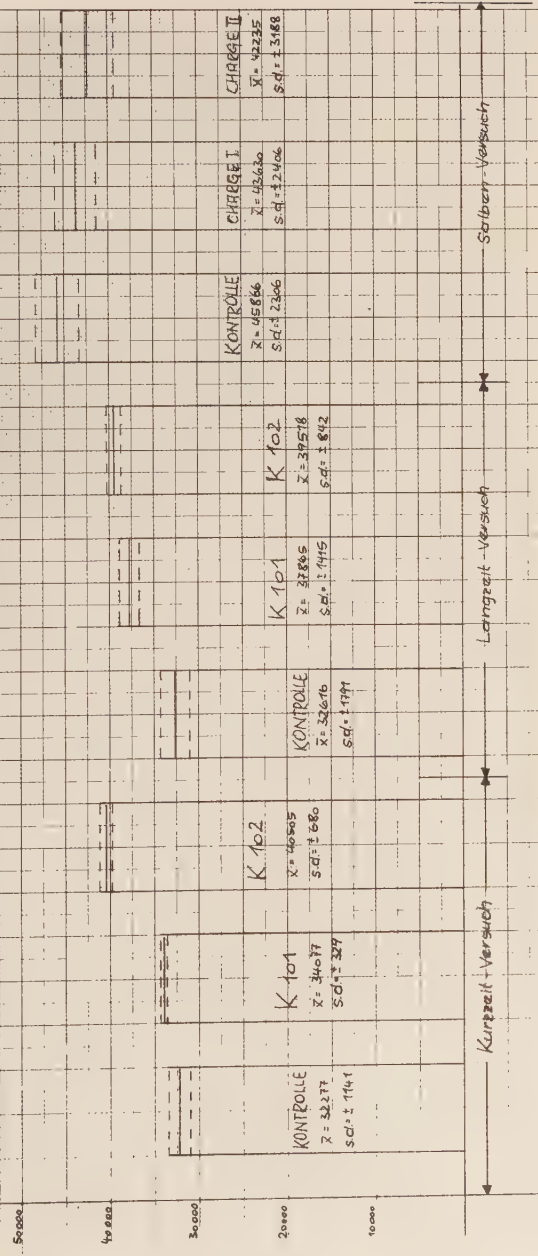


Abb. 2

Verteilungskurven der Kernvolumina
der einzelnen Versuchskollektive

KURZZEITVERSUCH

70 aller Kerne
(800 = 100%)

— = Kontrolle

- - = K 101

· · · = K 102

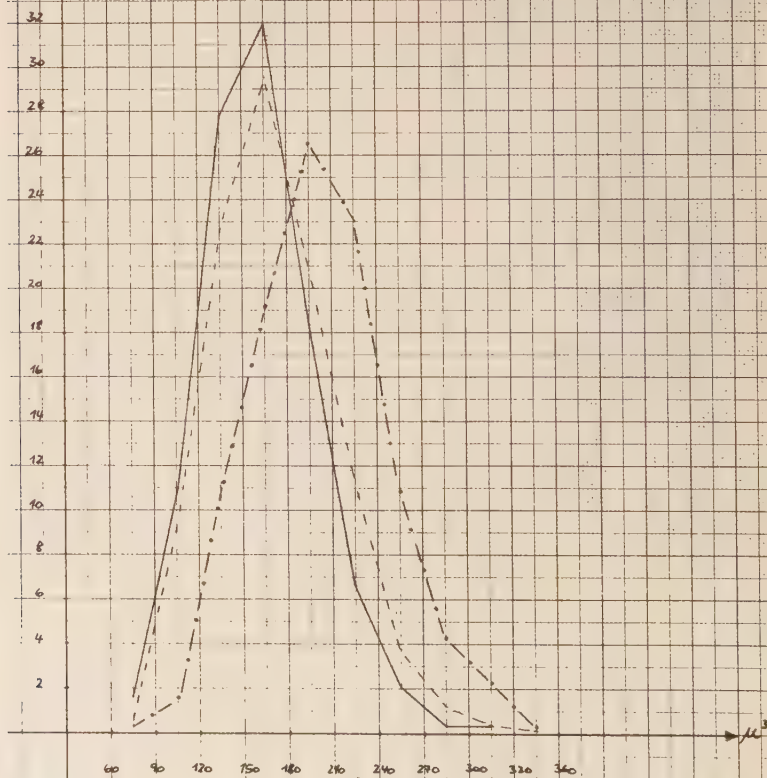


Abb. 3

Verteilungskurven der Kernvolumina
der einzelnen Versuchskollektive

LANGZEITVERSUCH

% aller Kerne
(800 = 100 %)

— = Kontrolle

- - - = K 101

- • - = K 102

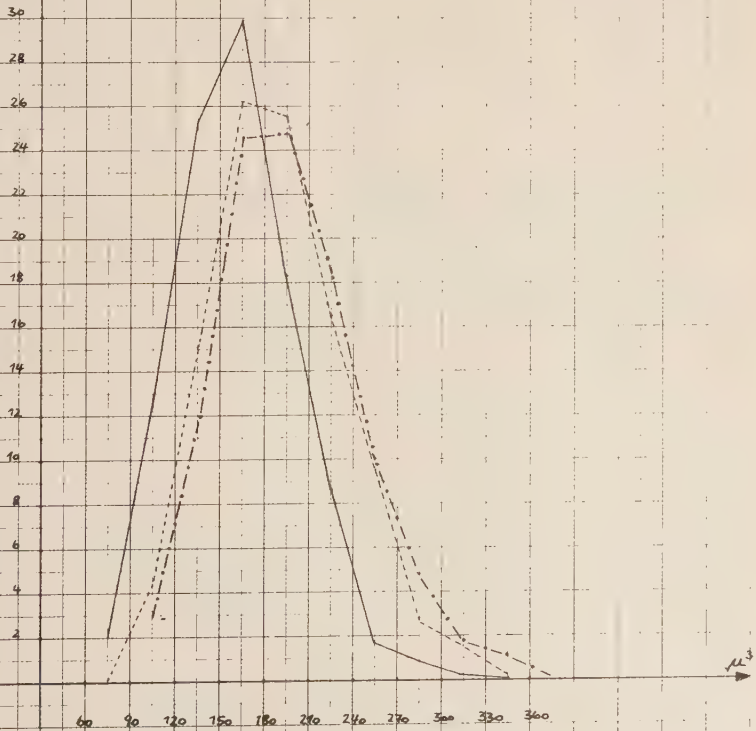
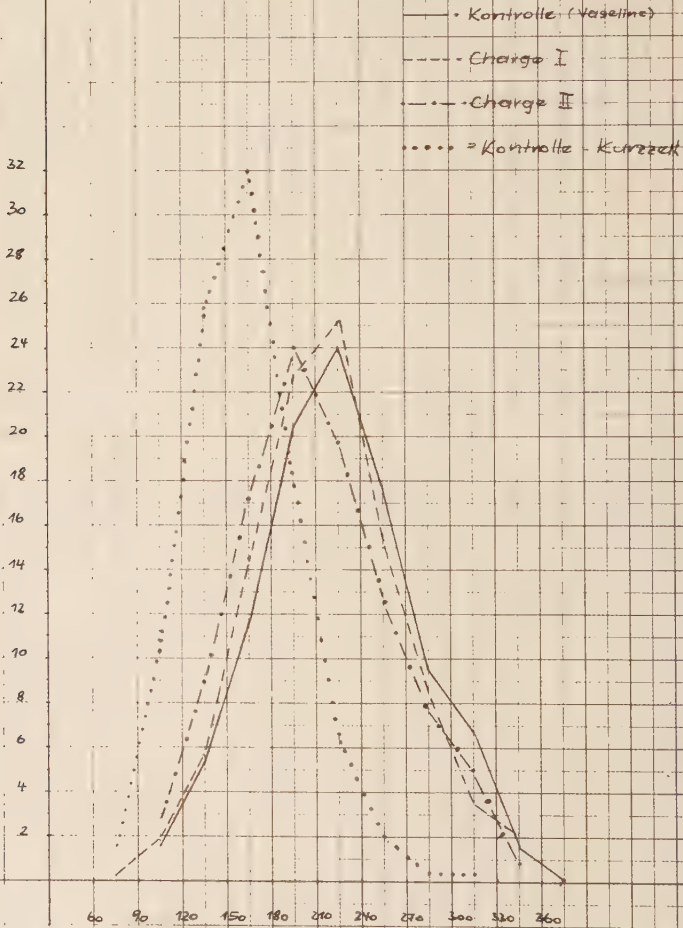


Abb 4

% dller Kerne
(600 = 100 %)

Verteilungskurven der Kernvolumina
der einzelnen Versuchskollektive

SALBENVERSUCH



Zur besseren Übersicht sind die mittleren Summenvolumina pro Tier nebst Streuung in Abb.1 und Abb.2 graphisch wiedergegeben. Aus Abb.1 ist zu entnehmen, daß zwischen den Versuchsgruppen und den entsprechenden Kontrollen gewisse Unterschiede vorliegen. Sehr deutlich ist dieser Eindruck jedoch nicht. Besser sind die Verhältnisse beim Betrachten der Verteilungskurven zu erkennen (Abb.2-4). Aus Abb.2 geht hervor, daß beim Kurzzeit-Versuch die Verteilungskurve der Kerngrößen der mit K 102 behandelten Tiere eine Rechtsverschiebung, d.h. eine Zellkernvergrößerung gegenüber der Norm aufweist. Die Verteilungskurve aus der Versuchsgruppe mit K 101 deckt sich dagegen fast völlig mit der der Kontrollgruppe. Schon dieses Bild der Verteilungskurven weist darauf hin, daß das größere mittlere Summenvolumen der K 101-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe wohl nicht beweisend ist, im Gegensatz zum Vergleich der K 102-Gruppe mit der Kontrollgruppe.

Aus Abb.3 (Langzeit-Versuch) ist zu entnehmen, daß sowohl die Verteilungskurve der Kernvolumina der K 101- als auch die der K 102-Tiere gegen die Kontrolle eine Rechtsverschiebung aufweist oder noch aufweist. Dies bedeutet in beiden Fällen eine echte, allgemeine Vergrößerung der Zellkerne in dem gemessenen Nebennierengebiet.

Abb.4 (Salbenversuch) zeigt, daß sich die Verteilungskurven der Kontrollgruppe und der beiden Versuchsgruppen fast völlig decken. Die Unterschiede zwischen den mittleren Summenvolumina der einzelnen Gruppen dieses Kollektivs dürften deswegen kaum beweisend sein. Dieser Versuch läßt auch kaum eine Schlußfolgerung zu, da die Kontrollgruppe ein mittleres Summenvolumen aufweist, das im Verhältnis zu den anderen, nicht mit K-Substanzen behandelten Tieren bedeutend größer ist.

Auch die Kurvenfläche mit ihrem Gipfelmaximum ist nach rechts verschoben.

Um die Bedeutung der Mittelwertsdifferenzen der Summen-Volumina zwischen Versuch (Kurz- und Langzeitversuch der mit K 101 und K 102 behandelten Tiere) und Kontrolle exakt zu erfassen, wurde die Wahrscheinlichkeit für die Signifikanz der Differenzen statistisch berechnet. Natürlich wurden nur diejenigen Mittelwertvergleiche durchgeführt, die nach den Verteilungskurven sinnvoll waren. Die Ergebnisse sind in Tab.2 wiedergegeben.

Tab.2: Statistische Mittelwertsvergleiche

Versuch	Vergleich	t	P
Kurzzeit	Kontrolle/K 101	3,031	$> 0,05$
	Kontrolle/K 102	12,38	$< 0,01$ ($>0,001$)
	K 101/K 102	17,516	$< 0,01$ ($>0,001$)
Langzeit	Kontrolle/K 101	4,598	$<0,02$ ($>0,01$)
	Kontrolle/K 102	6,973	$<0,01$ ($>0,001$)

Aus Tab.2 ist zu entnehmen, daß die statistische Berechnung die an Hand der Verteilungskurven gemachten Aussagen bestätigt.

Bei einer Wahrscheinlichkeit von weniger als 2% für die Zufallsbedingtheit einer Differenz (Beispiel: Mittelwertsvergleich Kontrolle/K 101 im Langzeitversuch) darf diese als beweisend angesehen werden.

Bei einer Wiederholung desselben Versuchs unter den gleichen Bedingungen wäre also mit einer Wahrscheinlichkeit von 98 - 99% mit einem Wiedereintreffen von prinzipiell demselben Resultat zu rechnen. Noch beweiskräftiger sind natürlich die Versuche mit einer Wahrscheinlichkeit von weniger als 1% für die Zufallsbedingtheit einer Differenz (Beispiel: Mittelwertsvergleiche von Kontrolle/K 102 und von K 101/K 102 im Kurzzeitversuch sowie Kontrolle/K 102 im Langzeitversuch).

In den letztgenannten Fällen liegt die Wahrscheinlichkeit für das Wiedereintreffen eines prinzipiell gleichen Befundes zwischen 99,0% und 99,9%.

Dagegen ist es üblich, eine Mittelwertsdifferenz dann nicht mehr als beweisend anzusehen, wenn die Wahrscheinlichkeit für die Zufallsbedingtheit über 5% liegt. Dies ist der Fall bei dem Mittelwertsvergleich zwischen Kontrolle und K 101 im Kurzzeit-Versuch und entspricht auch dem Bild der Verteilungskurven.

6. Diskussion

Die Versuche ergaben, daß bei der Verwendung von Meerschweinchen als Versuchstiere nach oralen Gaben von K 101- und K 102-Lösungen eine Zellkernvolumenvergrößerung im äußeren Fasciculatagebiet der Nebennierenrinde auftrat. Dies war im Kurzzeit-Versuch nur nach Gaben von K 102, im Langzeit-Versuch aber sowohl nach Gaben von K 102 als auch nach Gaben von K 101 der Fall. Diese Ergebnisse sind eindeutig beim Vergleich der Verteilungskurven und beim statistischen Mittelwertsvergleich mit Student's t-Test.

Die Ergebnisse entsprechen somit der pharmakologischen Feststellung einer anticholinergischen Wirkung dieser Substanzen.

Man könnte nun fragen, weshalb bei der Versuchsserie, bei der die Testsubstanzen 4 Tage lang 2 mal täglich appliziert wurden, keine gegenregulatorische regressive Transformation auftrat. Es ist wahrscheinlich, daß dies auf einen, durch die Substanzen bedingten, langsameren Reaktionsablauf zurückzuführen ist.

Die Salbenversuche ergaben keine deutlichen Unterschiede zwischen den beiden Versuchsgruppen und der dazugehörigen Kontrollreihe. Dies ist besonders deutlich zu ersehen bei der Betrachtung der Verteilungskurven (Abb.4). Die mittleren Summenvolumina pro Tier können allenfalls darauf hinweisen, daß Vaseline sogar ohne Wirkstoff eine progressive Transformation auslöst oder umgekehrt, daß die beiden Chargen K 101 und K 102 gegenüber der Vaselinekontrolle zu einer regressiven Transformation führen.

Dieses Ergebnis ist nicht auszuwerten, da die für die Kontrolle erforderliche Salbengrundlage nicht bekannt war. Überdies ist Vaseline nach Angaben in der Literatur eine sehr differente und aktive Substanz.

BERRES beobachtete nach Einreibung von weißer Vaseline in die Haut bei Meerschweinchen eine Acanthose und Ödembildung. Gelbe Vaseline zeigte einen geringeren Effekt. Diese Resultate werden von BRUN, BUJARD und JADASSOHN bestätigt. Diese Autoren fanden überdies noch eine Zunahme der Mitosen.

Diese Befunde bei der Verwendung von weißer Vaseline können als Alarmreaktion im Sinne von SELYE aufgefaßt werden.

Allerdings unterscheiden sich die betreffenden Verteilungskurven nicht wesentlich. In diesem Zusammenhang sei darauf verwiesen, daß die Haut von

Meerschweinchen keine sehr guten Voraussetzungen für die Resorption bietet. Der Resorptionsweg von Stoffen, die auf die Haut aufgebracht werden, führt hauptsächlich über die Ausführungsgänge der Talgdrüsen und von dort weiter über den Lymphweg oder die subpapillären Blutgefäße (MAEHDER). Die Meerschweinchenhaut aber ist derb, die Schweiß- und Talgdrüsen sind rudimentär. Das Epithel trägt ein sehr gut entwickeltes Stratum corneum. Blutgefäße sind nur spärlich in dem straffen Gewebe zu finden (GOHRS, JAFFÉ, MEESSEN).

Zusammenfassung:

Der Benzilsäureester des Dimethylaminoisopropanols und der Diphenyläthoxyessigsäureester des Dimethylaminoisopropanols bewirken im Tierversuch mit Meerschweinchen nach oraler Applikation eine statistisch beweisende Zellkernvergrößerung, eine progressive Transformation im äußeren Gebiet der Z. fasciculata der Nebennierenrinde.

Literatur

1. ALLEN, B. M. Zit. bei LIEBEGOTT, G. in COHRS, JAFFÉ, MEESEN, Pathologie der Laboratoriumstiere (s. a. Lit. verz. Nr. 7)
2. BACHMANN, R. Klin. Wochenschrift, 1939 II, 783
3. BERRES, H. Arch. f. Dermatol. 194, 259-269 (1952)
4. BOGUTH, W.
LANGENDORFF, H.
TONUTTI, E. Med. Welt, 20/1, 408-414 (1951)
5. BRACHET, J. Zit. bei LIEBEGOTT, G. in COHRS, JAFFÉ, MEESEN, Pathologie der Laboratoriumstiere (s. a. Lit. verz. Nr. 7)
6. BRUN, R., BUJARD
und JADASSOHN Dermatologica (Basel) 111, 107-110 (1955)
7. COHRS, P., JAFFÉ, R.,
MEESEN, H. Pathologie der Laboratoriumstiere, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1958), Bd. I, Kapitel Nebennieren v. G. LIEBEGOTT
8. CREUTZFELD, W.
HUSTEN, M.
HAAGER, K. Betr. path. Anat. 113, 428 (1953)
9. DAVIDSOHN, J. N. Zit. bei LIEBEGOTT, G. in COHRS, JAFFÉ, MEESEN, Pathologie der Laboratoriumstiere (s. a. Lit. verz. Nr. 7)
10. DITTUS, P. Z. Zool. 154, 40 (1941)
11. EHRENBRANDT, F. Anatom. Anzeiger 101, 5/9, 41 (1954)
12. GILLISSEN, G. Med. Klinik 48/23, 806 (1953)
13. GILLISSEN, G.
MERSCHKÖTTER, A. Zentralbl. Bakt. I, Orig. 160, 239 (1953)
14. HECHTER, O.,
ZAFFARONI, A.
LEVER, J. D. Zit. bei LIEBEGOTT, G. in COHRS, JAFFÉ, MEESEN, Pathologie der Laboratoriumstiere (s. a. Lit. verz. Nr. 7)
15. LIEBEGOTT, G. siehe Lit. verz. Nr. 7
16. MAEHDER, K. Med. Klinik, 1679-1682 (1955)
17. MÜHLETHALER, K. Klin. Wochenschrift 204 (1957)

18. SCHABERG, A. Zit. bei LIEBEGOTT, G. in COHRS, JAFFÉ,
MEESSEN, Pathologie der Laboratoriumstiere
(s. a. Lit. verz. Nr. 7)
19. SCHILLER, E. Z. mikrosk.-anat. Forschg. 54, 598 (1944)
20. SMITH, P. E. J. Americ. Med. Ass. 88, 158 (1927)
21. SRERE, P. A. J. Biol. Chem. 176, 829 (1948)
22. STAUDINGER, H. J. Arzneimittelforsch. 5, 247 (1955)
23. SYMINGTON, T.
DAVIDSON, J. N. Scot. Med. J. 15 (1956)

Herrn Professor Dr. Dr. Gillissen gilt mein Dank für die
Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung
bei der Arbeit.

LEBENS LAUF

Ich, Jürgen Kaufmann, wurde am 10.9.1934 als erstes Kind des kaufmännischen Angestellten Karl Kaufmann und dessen Ehefrau Annemarie, geb.. Feustel, in Hirschberg/Saale geboren. Die Grundschule besuchte ich in meinem Heimatort. 1953 legte ich in Gera/Thüringen die Reifeprüfung ab. 1955 kam ich in die Bundesrepublik. Hier konnte ich im Mai 1956 nach bestandener Ergänzungsprüfung zur Anerkennung des Ostzonen-Reifezeugnisses das Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz aufnehmen. Am 16.1.1962 bestand ich hier das ärztliche Staatsexamen.

